

EINFLUSS VON PINDOLOL AUF DEN VERLAUF
DES AKUTEN NIERENVERSAGENS NACH
GLYCERININJEKTION BEI DER RATTE

von
Wolfgang Burkert
aus
Nürnberg

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546215_0086

Aus dem Institut für Nephrologie
an der Universität Erlangen - Nürnberg
und der 4. Medizinischen Klinik
des Klinikums der Stadt Nürnberg
Vorstand: Prof. Dr. med. U. Gessler

EINFLUSS VON PINDOLOL AUF DEN VERLAUF DES AKUTEN NIERENVERSAGENS NACH GLYCERININJEKTION BEI DER RATTE

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Wolfgang Burkert
aus
Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Priv.-Doz. Dr. D. Seybold
Korreferent: Prof. Dr. U. Geßler

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.1981

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
Definition und Verlauf des akuten Nierenversagens	1
Hypothese zur Pathogenese der Anurie des akuten Nierenversagens	2
Einfluß der beta-adrenergen Blockade auf das akute Nierenversagen	6
Mögliche Pathomechanismen der Beeinflussung des akuten Nierenversagens	8
Wirkung der Beta-Blockade	9
Pharmakologie der Beta-Blocker	11
Fragestellung	12
MATERIALIEN UND METHODE	14
Einteilung der Gruppen	16
ERGEBNISSE	17
Nierenfunktion während der Dehydrierungsperiode	17
Einfluß von Pindolol auf die Nierenfunktion im Anschluß an eine 24stündige Dehydrierungsperiode	17
Einfluß einer i.m. Injektion von Glycerin auf die Nierenfunktion	18
Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol auf die Nierenfunktion nach i.m. Injektion von Glycerin	19
Einfluß einer i.m. Glycerininjektion auf die Nierenfunktion (Protokoll B)	22
Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol auf die Nierenfunktion (Protokoll B)	22

Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Glycerin auf arteriellen Blutdruck und Pulsfrequenz	23
Veränderung der Pulsfrequenz	24
DISKUSSION	25
ZUSAMMENFASSUNG	30
LITERATURNACHWEIS	44

EINLEITUNG:

Das akute Nierenversagen ist ein rasch auftretender Ausfall der exkretorischen Nierenfunktion, der sich innerhalb von Stunden bis Tagen entwickelt. Das Syndrom kann nach Schock, Hämolyse, Sepsis oder Trauma auftreten. Für die Diagnose eines akuten Nierenversagens ist entscheidend das Fehlen von Symptomen einer chronischen Niereninsuffizienz (Anämie, Foetor urämicus, Hautkolorit, Hochdruckfolgen), voraus bestehende normale Nierenfunktion und rasche Abnahme der glomerulären Filtration, die sich in einer Oligurie/Anurie und einem diagnostisch bedeutenderen täglichen Anstieg des Serum-Kreatinins zwischen 1 - 2 mg% dokumentiert. Dabei ist der tägliche Anstieg von größerer Bedeutung als die absolute Höhe des Serum-Kreatininspiegels.

Ätiologie: Die Vielzahl ätiologischer Faktoren läßt sich in zwei Gruppen unterteilen:

- a) das zirkuläre Nierenversagen
- b) das nephrotoxische Nierenversagen (15, 33, 34)

Die Pathogenese des akuten Nierenversagens ist nicht geklärt. Alle aufgestellten Hypothesen basieren auf Befunden, die an experimentellen Modellen am Tier gewonnen wurden. Rückschlüsse auf das akute Nierenversagen beim Menschen sind wegen spezies-spezifischer und modellspezifischer Besonderheiten nicht ohne weiteres möglich.

Die am meisten untersuchten tierexperimentellen Modelle des akuten Nierenversagens sind:

- a) renale Ischämie
- b) Quecksilberinjektion
- c) Uranyl-nitratinjektion
- d) Folsäureapplikation
- e) Hämatinintoxikation
- f) i.m. Glycerininjektion

Hypothesen zur Pathogenese der Anurie beim akuten Nierenversagen

Die Anurie des akuten Nierenversagens ist durch verschiedene Mechanismen zu klären versucht worden.

1. Verstopfungstheorie:

Bei der Verstopfungstheorie betrachtet man als wesentlichen Mechanismus für die Niereninsuffizienz die tubuläre Obstruktion durch Zylinder. Die Verstopfungstheorie (5) setzt, wenn die Tubulusobstruktion der primäre Mechanismus wäre, eine Erhöhung des intratubulären Druckes voraus, was mit Ausnahme des Folsäuremodells und zum Teil auch des Ischämiemodells für die übrigen experimentellen Voraussetzungen nicht zutrifft (27, 28).

2. Filtratrückdiffusion:

Eine zweite theoretische Möglichkeit der Anurieentstehung besteht in der unselektiven Rückdiffusion eines großen Teils des Filtrates aus dem Tubulus (38). Mikropunktionsuntersuchungen haben gezeigt, daß etwa nur 10 % des Filtrates beim akuten Nierenversagen rück-

diffundieren. Deswegen spielt die Rückdiffusion an der Entstehung der Anurie quantitativ kaum eine Rolle, wenn auch nicht auszuschließen ist, daß bei verschiedenen Modellen des akuten Nierenversagens eine Rückdiffusion einen zusätzlichen Faktor der Oligurie darstellt.

3. Filtrationsabnahme:

Die Abnahme der glomerulären Filtration trifft für alle Modelle des akuten Nierenversagens zu. Sie kann durch folgende Mechanismen erklärt werden:

- a) die präglomeruläre Vasokonstriktion (vas aff.)
- b) die postglomeruläre Vasodilatation
- c) die Abnahme der Filtrationsfläche
- d) die Änderung der Permeabilität der Basalmembran

Was die Änderung der Permeabilität der Basalmembran anbetrifft, so ergibt sich beim Menschen aus der Morphologie des Glomerulums und der Basalmembran kein entsprechender Hinweis. Die Abnahme der Filtrationsfläche wurde mit einer Verlegung glomerulärer Kapillaren durch Fibrinthromben im Rahmen einer intravaskulären Gerinnung erklärt.

Aber auch hierfür ließen sich entsprechende histologische Veränderungen nicht nachweisen (40).

Daher scheint beim menschlichen und tierexperimentellen Nierenversagen die Filtratminderung in erster Linie vaskulär bedingt zu sein.

Von BALINT (3) durchgeführte Untersuchungen am postischämischen Nierenversagen des Hundes belegten Abnahme des glomerulären Filtrationsdruckes bei normalem renalen Blutfluß und normalem Gesamtwiderstand durch afferente Vasokonstriktion und efferente Vasodilatation.

Beim glycerininduzierten Nierenversagen ging die Nierendurchblutung bei fortbestehender Oligurie zurück. Um 40 % gegenüber der normalen Durchblutung verringert sich der renale Blutstrom bei Anurie des Menschen, wie Isotopenuntersuchungen von REUBI (31) belegen. In der polyurischen Phase fand er Werte von 30 - 60 % Minderung des renalen Blutstroms. Bei einigen anderen Modellen, so beim Ischämiemodell (3, 9) wie bei der Uranlynitrat- und dāmatinintoxikation (27, 38) fand sich aber eine normale Durchblutung.

Seit vermutet wird, daß die veränderte Hämodynamik bei der Entwicklung und dem Verlauf des akuten Nierenversagens eine Hauptrolle spielt, eben besonders die Vasokonstriktion im Cortex, wurden viele Untersuchungen über die vaskuläre Komponente angestellt (29, 18). Diese Untersuchungen gelten hauptsächlich bei vier Faktoren, denen das Hauptgewicht bei der Pathogenese des akuten Nierenversagens zugerechnet wird:

1. der Einfluß von ADH (Vasopressin)
2. das Renin-Angiotensinsystem
3. die Prostaglandine
4. das sympathiko-adrenerge System

Der von THURAU (36, 43) beschriebene Rückkopplungsmechanismus scheint es möglich zu machen, trotz verschiedener Ätiologie das akute Nierenversagen aus tubulärer Ursache auf einen einheitlichen Mechanismus zurückzuführen. Da bei hypoxischer und toxischer Tubulusschädigung die resorptive Kapazität des Tubulus vermindert wird, erhöht sich die Natriumchloridkonzentration im frūhdistalen Tubulus (32). Die Erhöhung der frūhdistalen Natriumkonzentration führt zu einer gesteigerten Reninfreisetzung am juxtaglomerulären Apparat. Über Angiotensinbildung wird das vas afferens des zuge-

hörigen Glomerulums konstringiert. Der Filtratabfall des akuten Nierenversagens wäre somit ein Natrium konservierender Mechanismus, ohne den die Tubulusschädigung zur lebensbedrohlichen Natriumchloridverarmung führen würde. In Experimenten (10, 41) wurde bei Ratten durch Kochsalzinfusion der endogene Reninspiegel über längere Zeit niedrig gehalten. So konnte ein glycerininduziertes akutes Nierenversagen durchbrochen werden. Renin ist sowohl beim Menschen als auch bei vielen Modellen des akuten Nierenversagens in der Anfangsphase im Plasma erhöht (42), wengleich auch bei fortbestehender Oligurie im Verlauf die peripheren Reninspiegel zur Norm zurückkehren (11, 27).

Trotzdem mußte man feststellen, daß die Suppression von freiem Angiotensin die Entwicklung eines akuten Nierenversagens nicht verhindern konnte (45).

Für die Entstehung und Fortdauer des akuten Nierenversagens diskutiert man auch die Rolle der Prostaglandine (A/E). Sie haben vasodilatatorische Wirkung und steigern die Nierendurchblutung. Die Prostaglandinsynthese konzentriert sich auf das Nierenmark, während die Nierenrinde reich an prostaglandinabbauenden Enzymen ist (4).

Zwischen Prostaglandin und Renin besteht ein funktioneller Antagonismus, da gesteigerte Salzzufuhr die Prostaglandinsynthese aktiviert, die Reninproduktion aber hemmt.

Beim glycerininduzierten akuten Nierenversagen konnte der protektive Effekt einer Natriumchloridgabe durch den Prostaglandinsynthesehemmer Indomethazin aufgehoben werden, durch gleichzeitige Gabe von Natriumchlorid und Prostaglandin aber wieder beobachtet werden. Beide Hormone sind nach einer These von OKEN (28) an der Tonusregulierung der afferenten Arteriole beteiligt. Beim akuten Nierenversagen - bei verminderten tubulären Flußraten - gelangen

weniger oder keine Prostaglandine zur Rinde, wobei die vaso-konstriktorischen Einflüsse von Angiotensin II verstärkt wirken. Eine größere Anzahl von Arbeiten beschäftigt sich mit der Bedeutung des adrenergen Systems in der Entwicklung des akuten Nierenversagens. REUBI fand, daß die alpha-adrenerge Stimulation neben dem peripheren auch den intrarenalen Widerstand erhöht (31). Daraus folgt eine Verminderung der Nierendurchblutung mit einer charakteristischen Umverteilung des Blutflusses mit vorwiegender Verminderung des kortikalen Blutflusses. Weitere Versuche, die zum Ziel hatten, das akute Nierenversagen mit Alpha-Rezeptorenblockern zu durchbrechen, waren erfolglos. Deswegen nimmt man an, daß die pathogenetische Bedeutung der alpha-adrenergen Stimulation lediglich auf die Initialphase des akuten Nierenversagens beschränkt ist.

Einfluß der beta-adrenergen Blockade auf das akute Nierenversagen

In den Arbeiten von SOLEZ und CHEVALIER wurde der Einfluß des Beta-Blockers Propranolol auf das postischämische akute Nierenversagen untersucht. Dabei wurde eine signifikante Besserung des Nierenversagens festgestellt. Einen Einfluß auf die transplantierte (denervierte) ischämisch geschädigte Niere, bei der sich häufiger ein ungünstigerer Verlauf des akuten Nierenversagens entwickelt, hatte Propranolol hier jedoch nicht (37). Der signifikant geringere Anstieg des proximalen, intratubulären Druckes sowie die signifikant höhere Inulin-Clearance ohne Anstieg des renalen Blutflusses traten besonders bei frühzeitiger Gabe von Propranolol (im Experiment um den Zeitpunkt der Unterbindung) auf (8). Ebenfalls lagen

Blutdruck und -frequenz signifikant niedriger.

Eine Besserung des akuten Nierenversagens ließ sich besonders dann nachweisen, wenn Propranolol während eines kurzen Zeitraums vor Verlegung bzw. Unterbindung der Nierenarterie gegeben wurde, während längere Infusionsdauer zu keiner Besserung führte (19).

KLEIN sieht die Ursache in der Änderung der renalen Hämodynamik der initialen Phase.

Jene stellt einen Schutzfaktor gegen das akute Nierenversagen dar, wendet sich aber, wie der gesamte periphere Widerstand, während der langen Infusionsdauer zu leicht unter den Ausgangswerten liegenden Ergebnissen.

Der Einfluß eines ausgeprägten Systems von Kollateralen, das nach Obstruktion der Nierenarterie die Versorgung in die ischämische Phase hinein überbrücken kann, geht allerdings bei längerer Infusion von Propranolol verloren (37).

Das etwas bessere histologische Bild der Tiere, denen 25 Minuten lang Propranolol infundiert wurde, unterstützt ebenfalls die These, daß die Reduktion der ischämischen Gewebstnekrose die vitale Komponente des Schutzeffektes von Propranolol ist (19, 37).

Nach dem anfänglichen Abfall der Blutflußrate durch die Vasokonstriktion (vas afferens und vas efferens) beträgt der prozentuale Wiederanstieg nach einer einstündigen kompletten Obstruktion 69 - 92 % (3), bei KLEIN nach 10 - 60minütiger Obstruktion 100 % (19).

Auch der Beta-Blocker Pindolol führte zu einer wesentlichen Abschwächung des akuten Nierenversagens.

Während innerhalb von drei Tagen nach Quecksilberinjektion alle Tiere ohne Pindolol-Infusion starben, sank die Mortalität der Gruppe mit Pindolol je nach Dosierung auf 0 - 50 % (25).

Mögliche Pathomechanismen der Beeinflussung des akuten Nierenversagens

Mechanismen zur Beeinflussung des akuten Nierenversagens sind grundsätzlich über die Einflußnahme folgender Vorgänge denkbar:

1. renale Durchblutung
2. Renin-Angiotensin-System
3. Tubulusfunktion
4. ADH-Wirkung

Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems:

Belegt wurde die Reninfreisetzung über eine direkte neurale Reizung der juxtaglomerulären Zellen. Auch in vitro gelang die Freisetzung von Renin in Nierenrindengewebe (24).

AYERS fand bei i.v.-Infusion von Isoproterenol eine Erhöhung des Plasmanreninspiegels (2). Dabei hebt der Beta-Blocker Propranolol bei allen experimentellen Methoden einer sympathischen Stimulierung (Stimulation renaler Nerven, Katecholamininfusion (30), Hypoglykämie, Mittelhirnstimulation) diesen Effekt auf oder schwächt ihn zumindest ab.

Nicht geklärt wurde in diesen Studien, ob die Beeinflussung der Reninfreisetzung nur über die intra-renalen Beta-Rezeptoren erfolgte, oder ob auch extra-renale Faktoren daran beteiligt waren. Jedenfalls waren diese Beobachtungen Grundlage für die Annahme von Beta-Rezeptoren in der Niere. Beta-Blockade, nicht aber Alpha-Blockade, verhindert ein Ansteigen des renalen Blutflusses, nachdem Isoproterenol in die Arteria renalis injiziert wurde (2). Das beweist, daß beta-adrenerge Rezeptoren in der Niere wirklich den Anstieg des renalen Blutflusses nach Isoproterenolgabe bedingen.

Beeinflussung der Tubulusfunktion:

Ein weiterer Weg, auf dem das Nervensystem die Reninfreisetzung bewirkt, könnte mit einer Beeinflussung des tubulären Natriumtransportes und der damit bedingten Änderung der Natriumkonzentration an der macula densa zusammenhängen (43, 7).

Wirkung der Beta-Blockade

1. Beta-1-Rezeptoren:

Die Blockade der Überwiegend Beta-1-Rezeptoren des Herzens bewirkt eine Reduzierung der Herzfrequenz, der Kontraktilität und der Leitungsgeschwindigkeit von Vorhöfen und Ventrikeln, wie den Abfall von Automatismus und Leitungsgeschwindigkeit im Reizleitungssystem (6, 12, 13). Ebenso kommt es zu einer Reduktion der Koronardurchblutung (6). Alle Beta-Rezeptorenblocker verringern die kardiale Kontraktilität dann, wenn die Sympathikusaktivität zum Zeitpunkt der Blockade eine wesentliche Rolle spielt (22).

2. Beta-2-Rezeptoren:

Die Blockade von Beta-2-Rezeptoren führt zur Hemmung von Dilatation glatter Muskulatur in Gefäßen, Bronchialmuskulatur, Dammuskulatur und Uterus.

a) An Gefäßen: Durch Ausschaltung der beta-2-adrenergen Wirkung erhöhen Beta-Blocker den Tonus der glatten Muskulatur in den Arteriolen der Skelettmuskulatur, die gefäßverengende Komponente der Adrenalin- bzw. Noradrenalinwirkung wird verstärkt. Ebenso steigt der Strömungswiderstand der Pulmonalgefäße nach Beta-

Rezeptorenblockade geringfügig an. In den Venen führt die Beta-Rezeptorenblockade unter bestimmten experimentellen Bedingungen zu einem mäßigen Tonusverlust. Der Ausgangstonus der glatten Muskulatur scheint maßgeblich das Ansprechen auf Beta-Rezeptorenblocker zu bestimmen (20). So reagieren die Beta-2-Rezeptoren der mittleren bis größeren Arterien auf die Gabe von Beta-Rezeptorenblockern nur unter Belastungsbedingungen mit einem Anstieg des Strömungswiderstandes, der aber durch Senkung des metabolischen Bedarfs des Herzens ausgeglichen werden kann. Der Nierengefäßwiderstand wird beim Menschen durch Beta-Rezeptorenblocker nur geringfügig beeinflusst.

b) Auf die Bronchialmuskulatur: Die Blockade der Beta-2-Rezeptoren in der Bronchialmuskulatur führt zu einer spastischen Erhöhung des Muskeltonus und dementsprechend des Atemwiderstandes (13, 23).

Gleichsinnig wirken Beta-Blocker auf die glatte Muskulatur des Magen-Darmtraktes sowie des Uterus. Das Wirkungsmaß ist dort jedoch sehr gering (20).

c) Auf Enzymaktivitäten: In der Leber kommt es durch die Beta-Blockade zu einer Hemmung der Glykogenolyse und der Lipolyse (21). Die adrenerg bewirkte Plasmanreninaktivität wird gesenkt, wobei Substanzen mit beta-adrenerger Eigenwirkung bei niedrigem adrenergen Ruheantrieb die Reninaktivität erhöhen (bzw. unverändert lassen), während sie die stimulierte Reninaktivität vermindern (30).

Pharmakologie der Beta-Blocker

Unter der langen Reihe der Beta-Rezeptoren-Antagonisten finden sich Substanzen mit unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften, die zur Einteilung in verschiedene Untergruppen führten.

1. Eigenmimetik:

So sind einige Beta-Blocker auch partielle Wirkstoffe. Bei Bindung am spezifischen Rezeptor entwickeln sie eine mit den spezifischen Agonisten richtungsmäßig übereinstimmende, aber im Vergleich mit ihnen geringere Wirkung. Diese adrenerge Eigenwirkung, Eigenmimetik oder intrinsic-adrenerge Wirkung läßt sich bei einigen Beta-Blockern nachweisen, da allerdings nur bei vermindertem endogenen Sympathikusantrieb (21).

Beta-Blocker mit Eigenmimetik sind Alprenolol, Praktolol, Acebutolol, Bunitrolol, Oxprenolol und Pindolol.

2. Membranwirkung:

Neben der eigenmimetrischen Komponente zeigen einige Beta-Blocker auch eine spezifische Wirkung auf die Membran, die mit einer chinidinähnlichen Wirkung auf das Aktionspotential zusammenfällt. Anstiegssteilheit und Amplitude des intrazellulär abgeleiteten Aktionspotentials werden unter dem Einfluß der unspezifischen Membranwirkung vermindert (22). Neben der kardiodepressiven beobachtet man am Herzen anti-arrhythmische Wirkungen, lokalanästhetische Wirkung oder papaverinartige spasmolytische Wirkung an der glatten Muskulatur (6).

Beta-Blocker, die eine unspezifische Membranwirkung zeigen, sind unter vielen anderen Propranolol und Pindolol.

3. Organselektivität:

Organselektive Eigenschaften wie zum Beispiel die relativ höhere Affinität zu Beta-1-Rezeptoren des Herzens finden sich bei Beta-Blockern wie Metoprolol, Atenolol und Acebutolol. Jedoch ist das Merkmal der Organselektivität nicht qualitativ, sondern quantitativ definiert. Bei Propranolol und Pindolol ließen sich derartige spezifische Wirkungen nicht nachweisen (21).

Der individuelle Beta-Blocker kann also zusätzlich zu seiner beta-blockierenden Wirkung eine intrinsic-adrenerge Wirkung und/oder eine unspezifische Membranaktivität besitzen sowie organspezifisch wirken.

Fragestellung

Das glycerol-induzierte akute Nierenversagen erscheint am geeignetsten, um die pathogenetische Bedeutung der Katecholamine in der Entwicklungsphase eines zirkulatorischen Nierenversagens zu untersuchen. Es ist wahrscheinlich, daß hierbei das Katecholaminsystem stimuliert ist.

Die hämodynamischen Veränderungen dieses Schockmodells, die Zunahme des peripheren Widerstandes, die Abnahme des Herzzeitvolumens und die Pulsverlangsamung entsprechen denen einer Noradrenalininfusion.

Beim glycerol-induzierten akuten Nierenversagen sind die Reninkonzentrationen in der Initialphase erhöht (34).

In dieser Arbeit wurde der Einfluß des Beta-Blockers Pindolol auf das akute Nierenversagen untersucht. Untersuchungen an den Beta-Blockern Metoprolol und Propranolol (SCHNEIDER) im akuten Nieren-

versagen hatten zu einer Abmilderung in dessen Verlauf geführt. Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf eine Suppression der Plas-
mareninaktivität zurückzuführen.

Im Vergleich mit diesen beiden Substanzen mußte aber bei Pindolol dessen unselektiver Wirkungscharakter und Eigenmimetik berücksichtigt werden.

Da Pindolol bei der Ratte die Plasmareninaktivität infolge seiner eigenmimetrischen Wirkung nicht supprimiert, sondern stimuliert, erschien es von Interesse, wie der Verlauf des glycerin-induzierten Nierenversagens bei gleichzeitiger Applikation von Pindolol beeinflußt wird im Gegensatz zu einer beta-adrenergen Blockade durch eine Substanz ohne eigenmimetische Aktivität.

MATERIALIEN UND METHODE:

Untersuchung nach Protokoll A:

Die Experimente wurden durchgeführt mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten vom Stamm SIV 50. Frühestens drei Tage nach Anlieferung wurde mit der Operation begonnen. In leichter Äthernarkose wurde den Ratten in die Vena femoralis der rechten Leiste ein PE 10-Katheter gelegt. Angeschweißt an den 3 cm langen PE 10-Katheter war ein 15 cm langer PE 50-Katheter. Dieser Teil wurde bis zum Nacken gezogen, ausgeleitet und mehrmals fixiert. Dort blieb er, mit physiologischer Kochsalzlösung mit 50 IE Heparin/ml gefüllt, bis zum Versuchstag liegen. Die Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten und hatten während der folgenden fünf Tage freien Zugang zu Wasser (Leitungswasser, Kochsalzgehalt: 0 - 1 mval/l) und Futter. Als Futter wurde Altromin S Standard verwendet (Eiweißgehalt: 19 %, Kochsalzgehalt: 2 g/kg). Körpergewicht, Futter- und Wasserverbrauch wurden täglich bestimmt. Das Gewicht am Operationstag betrug 176 - 205 g. Tiere, die weniger als 20 g bis zum sechsten postoperativen Tag zugenommen hatten, wurden nicht untersucht. Am sechsten postoperativen Tag wurden die Tiere in Stoffwechselkäfige eingesetzt. Hier wurde ihnen für 24 Stunden Futter und Wasser entzogen. Nach dieser 24stündigen Dehydrierung wurde ihnen 10 ml/kg Körpergewicht einer 50 %igen Glycerinlösung (Glycerin und Aqua bidest. zu gleichen Gewichtsanteilen) bzw. einer physiologischen Kochsalzlösung zu gleichen Anteilen in die Muskulatur der Hinterläufe injiziert. Während des 8stündigen Versuchverlaufs bestand der Futter- und Wasserentzug fort. Unmittelbar nach der Glycerin- bzw. Kochsalzlösunginjektion und vier Stunden danach erfolgte die Injektion der Substanzen/Kontrollsubstanzen durch den Katheter i.v.

Die Substanzen wurden mit physiologischer Kochsalzlösung im Volumen von 0,1 ml bei verschiedenen Konzentrationen mittels einer Tuberkulinspritze zugeführt. Der Katheter wurde mit jeweils 0,3 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Als pharmakologische Substanz wurde Pindolol (Visken^R) verwendet.

Die Urinmenge wurde in drei Sammelperioden bestimmt:

1. Während 24stündiger Dehydrierung (VT 0)
2. 0 - 8 Stunden nach Glycerininjektion im Anschluß an die 24stündige Dehydrierung (VT 1)
3. 8 - 24 Stunden nach Glycerininjektion (VT 2)

24 Stunden nach Glycerininjektion wurde der Versuch mit Blutentnahme aus der Vena cava inf. in Äthernarkose beendet. Die Nieren wurden vom Hilus her dekapsuliert und entfernt. Zum Ausschluß führten Hämatom und extravasale Lage des Katheters.

Bestimmt wurden in Serum und Urin das Volumen, Osmolalität, Natriumausscheidung, Kreatinin- und Harnstoffkonzentration, ebenso Nierengewicht und Hämatokrit.

Die Laborwerte wurden nach folgenden Methoden bestimmt:

- Hämatokrit - Kapillarröhrchen
- Natrium - mit dem Flammenphotometer nach Beckmann
- Harnstoff - nach der Ureasmethode
- Kreatinin - nach Jaffe
- Osmolalität - kyroskopisch mit dem Halbmikroosmometer der Firma KNAUER

Untersuchung nach Protokoll B:

Den Tieren wurde nach 24stündiger Dehydrierung in leichter Äthernarkose PE 10/50-Katheter sowohl in die Vena femoralis wie in die Arteria femoralis der rechten Leiste gelegt. Der arterielle Katheter wurde bis 0,5 cm vor den Abgang der Arteria renales vorgeführt. Die Katheter wurden am Nacken ausgeleitet. Danach wurden die Tiere in Stoffwechselkäfigen gehalten. Die Druckmessung erfolgte über den arteriellen Katheter mittels einer elektro-mechanischen Druckwandler (STATHAM). Aufzeichnung mit einem Registriergerät der Firma HELLIGE. Der Blutdruck wurde kontinuierlich gemessen. Zur Freihaltung des arteriellen Katheters wurden 0,1 ml/h isotone Natriumchloridlösung über Unita 2 Perfusor der Firma BRAUN infundiert. Die Pulsfrequenz wurde aus dem Abstand der Pulsgipfel bestimmt, wobei die Registriergeschwindigkeit 100 mm/s betrug. Die Aufzeichnung der Frequenzen fanden nach 15, 30, 45, 60, 120 und 180 Minuten nach Glycerininjektion statt. Das Urinvolumen wurde am Ende der Registrierperiode (8 Stunden nach Glycerininjektion bzw. NaCl-Lösung-Injektion) bestimmt. Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SD

Untersuchte Gruppen waren:

Protokoll A: I. NaCl i.m./NaCl i.v.

II. Gly i.m./NaCl i.v.

III. 1. Gly i.m./Pind (12,5 g/kg) i.v.

2. " (25,0 ") i.v.

3. " (50,0 ") i.v.

Protokoll B: I. 1. Gly i.m./NaCl i.v.

2. Gly i.m./Pind i.v.

ERGEBNISSE:

1. Nierenfunktion während der Dehydrierungsperiode P₀ (siehe Tab. 1 und 5)

Während der 24stündigen Dehydrierung der Periode 0 traten unter den einzelnen Gruppen keine Unterschiede auf. Das Urinvolumen betrug bei den 73 insgesamt untersuchten Tieren zwischen $4,41 \pm 2,9$ und $7,3 \pm 2,0$ ml, die Urinosmolalität zwischen 1346 ± 231 und 1465 ± 159 mosmol/kg und die Gesamtsolutausscheidung zwischen $6,17 \pm 3,13$ und $10,1 \pm 2,0$ mosmol/24 std. Die Natriumkonzentration lag zwischen 83 ± 27 und 116 ± 30 mmol/l. Die Harnstoffausscheidung betrug zwischen 244 ± 101 und 351 ± 53 mg/24 std., die Kreatininausscheidung zwischen $2,82 \pm 0,93$ und $3,71 \pm 0,38$ mg/24 std.

2. Einfluß von Pindolol (25 µg/kg) auf die Nierenfunktion im Anschluß an eine 24stündige Dehydrierungsperiode P₁ (siehe Tab. 2, 3 und 4)

Bei Gruppe A II war während Periode P₁ (0 - 8 std. nach Ende der Dehydrierungsperiode) nach i.v. Injektion von Pindolol das Urinvolumen mit $1,17 \pm 0,89$ ml/8 std. signifikant vermindert gegenüber $2,85 \pm 1,0$ ml/8 std. bei Gruppe A I (ohne Pindolol). Ebenso war die Natriumkonzentration mit $98 \pm 33,4$ mmol/l signifikant vermindert gegenüber $123 \pm 19,5$ mmol/l. Signifikante Unterschiede unter den weiteren untersuchten Parametern ergaben sich nicht.

Während Periode 2 (8 - 24 std. nach Natriumchloridinjektion) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen betreffend Harnvolumen, -osmolalität, -natriumkonzentration, Harnstoff- und Kreatininausscheidung.

Am Ende der Periode 2 (24 std. nach i.m. Injektion von 0,9 %iger Natriumchloridlösung) war bei Gruppe A II die Serumosmolalität signifikant erhöht mit $295 \pm 13,9$ mosmol/kg gegenüber $275 \pm 9,4$ mosmol/kg. Die Serumkonzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Natrium und der Hämatokrit unterschieden sich nicht signifikant bei der Gruppe nach i.v. Pindololinjektion gegenüber der Gruppe ohne Pindolol.

3. Einfluß einer i.m. Injektion von Glycerin auf die Nierenfunktion (siehe Tab. 2, 3, 4, 6, 7 und 8)

Bei Gruppe A III (i.m. Glycerininjektion) war während Periode 1 (0 - 8 std. nach Injektion von Glycerin) die Urinosmolalität mit 582 ± 109 gegenüber 964 ± 154 mosmol/kg bei der Gruppe ohne Glycerin signifikant vermindert, ebenso die Gesamtsolutaausscheidung mit $1,56 \pm 1,43$ gegenüber $2,65 \pm 0,73$ mosmol/8 std., die Urinnatriumkonzentration mit $8,6 \pm 2,4$ zu $123 \pm 19,5$ mmol/l. Die Urinharnstoff- und Kreatininausscheidung waren bei Gruppe A III signifikant vermindert. So betrug die Urinharnstoffausscheidung bei Gruppe A III $24,7 \pm 2,9$ mg/8 std. gegenüber $113 \pm 44,2$ bei Gruppe A I und die Kreatininausscheidung $0,73 \pm 0,8$ gegenüber $1,04 \pm 0,28$ mg/8 std.

Während Periode 2 (8 - 24 std. nach i.m. Glycerininjektion) war bei Gruppe A III die Urinausscheidung mit $10,8 \pm 7,2$ gegenüber

$3,05 \pm 1,34$ ml/16 std. bei Gruppe A I (ohne Glycerin) signifikant erhöht, signifikant erniedrigt waren die Urinosmolalität mit 304 ± 165 gegenüber 1224 ± 291 mosmol/kg, die Gesamtsolutausscheidung mit $2,59 \pm 1,43$ zu $3,47 \pm 0,89$ mosmol/16 std., die Natriumkonzentration mit $20,8 \pm 18,2$ gegenüber 63 ± 31 mmol/l, die Urinhamstoffausscheidung mit 65 ± 49 gegenüber $157 \pm 36,5$ mg/16 std. sowie die Kreatininausscheidung mit $1,27 \pm 0,62$ zu $1,92 \pm 0,53$ mg/16 std.

Am Ende der Periode 2 (24 std. nach i.m. Injektion von Glycerin) betrug die Konzentration von Kreatinin bei Gruppe A III im Serum $2,8 \pm 0,8$ mg%, sie war damit signifikant erhöht gegenüber $0,89 \pm 0,26$ mg% bei Gruppe A I (ohne Pindolol). Die Serumharnstoffkonzentration war mit 211 ± 55 mg% gegenüber $37,5 \pm 7,5$ bei Gruppe A I signifikant erhöht, ebenso die Serumnatriumkonzentration mit $317 \pm 17,1$ mmol/l zu $143 \pm 29,7$, die Serumosmolalität mit 126 ± 10 bei Gruppe A III gegenüber $27,5 \pm 9,4$ mosmol/kg bei Gruppe A I. Der Hämatokrit war mit $39,4 \pm 2,5$ % bei der Gruppe nach i.m. Injektion von Glycerin (Gruppe A III) signifikant vermindert im Vergleich mit $46,6 \pm 2,0$ % ohne Glycerin (Gruppe A I).

4. Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol auf die Nierenfunktion nach i.m. Injektion von Glycerin (siehe Tab. 6, 7 und 8)

a) Pindololmenge von $12,5 \mu\text{g/kg}$:

Bei Gruppe A IV (zweimalige Injektion von Pindolol i.v. sofort und 4 std. nach i.m. Injektion von Glycerin) ergaben sich während Periode 1 (0 - 8 std. nach i.m. Glycerininjektion) keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Parametern im Vergleich

mit Gruppe A III (ohne Pindolol).

Während Periode 2 (8 - 24 std. nach i.m. Glycerininjektion) war bei Gruppe A IV die Gesamtsolutaausscheidung mit $1,84 \pm 1,53$ gegenüber $2,59 \pm 1,43$ mosmol/16 std. signifikant vermindert, die Urinnatriumkonzentration mit 28 ± 21 gegenüber $20,8 \pm 18,2$ mmol/l signifikant erhöht.

Unter Harnvolumen, -osmolalität, Harnstoff- und Kreatininausscheidung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Am Ende der Periode 2 (24 std. nach i.m. Glycerininjektion) bestanden zwischen den untersuchten Serumparametern keine signifikanten Unterschiede.

b) Pindololmenge von 25 µg/kg:

Bei Gruppe A V (zweimalige i.v. Injektion von Pindolol sofort und 4 std. nach i.m. Glycerininjektion) war während Periode 1 die Natriumkonzentration $21 \pm 15,4$ gegenüber $8,6 \pm 2,4$ mmol/l bei Gruppe A III (ohne Pindolol) signifikant erhöht. Unter den weiteren untersuchten Parametern bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Während Periode 2 (8 - 24 std. nach Glycerininjektion) waren bei Gruppe A V das Urinvolumen mit $2,31 \pm 2,8$ gegenüber $10,8 \pm 7,2$ ml bei Gruppe A III (ohne Pindolol), die Gesamtsolutaausscheidung mit $0,8 \pm 0,8$ gegenüber $2,59 \pm 1,43$ mosmol/16 std. signifikant vermindert, die Harnstoffausscheidung mit 14 ± 18 gegenüber 64 ± 49 mg/16 std. und die Kreatininausscheidung mit $0,47 \pm 0,5$ zu $1,29 \pm 0,62$ mg/16 std. signifikant vermindert.

Die Urinnatriumkonzentration war bei Gruppe A V mit $32 \pm 22,7$ gegenüber $20,8 \pm 18,2$ signifikant erhöht.

Am Ende der Periode 2 (24 std. nach Glycerininjektion) war die Serumkonzentration von Kreatinin mit $4,05 \pm 0,9$ gegenüber $2,8$

$\pm 0,8$ mg% und von Harnstoff mit 263 ± 62 gegenüber 211 ± 55 mg% bei Gruppe A III (ohne Pindolol) signifikant erhöht.

c) Pindololmenge von 50 μ g/kg:

In Gruppe A IV (zweimalige i.v. Injektion von Pindolol sofort und 4 std. nach i.m. Glycerininjektion) war das Urinvolumen signifikant vermindert mit $0,74 \pm 1,1$ gegenüber $2,65 \pm 2,34$ ml bei Gruppe A II (ohne Pindolol), ebenso die Urinosmolalität mit 441 ± 46 gegenüber 583 ± 108 mosmol/l. Die Urinnatriumkonzentration war bei Gruppe A VI mit $26 \pm 8,5$ zu $8,6 \pm 2,4$ bei Gruppe A III signifikant erhöht.

Während Periode 2 (8 - 24 std. nach i.m. Glycerininjektion) waren das Urinvolumen der Gruppe A VI mit $2,69 \pm 2,8$ gegenüber $10,8 \pm 7,2$ ml/16 std. bei Gruppe A III (ohne Pindolol), die Gesamtsolutausscheidung mit $0,73 \pm 0,6$ zu $2,59 \pm 1,43$ mosmol/16 std., die Urinharnstoffausscheidung mit 24 ± 23 zu 65 ± 49 mg/16 std. und die Kreatininausscheidung mit $0,44 \pm 0,37$ gegenüber $1,27 \pm 0,62$ mg/16 std. signifikant vermindert.

Signifikant erhöht bei Gruppe A VI war die Urinnatriumkonzentration mit $41 \pm 17,6$ gegenüber $20,8 \pm 18,2$ mmol/l.

Am Ende der Periode 2 (24 std. nach i.m. Glycerininjektion) war bei Gruppe A IV die Serumkonzentration von Kreatinin mit $4,46 \pm 1,0$ gegenüber $2,8 \pm 0,8$ mg% signifikant erhöht bei Gruppe A III (ohne Pindolol).

Die Serumkonzentration von Harnstoff und Natrium, sowie Serumosmolalität und Hämatokrit unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

5. Einfluß einer i.m. Glycerininjektion auf die Nierenfunktion
(siehe Tab. 9 und 10)

Untersuchung nach Protokoll B

Bei Gruppe B II war während Periode 1 (0 - 8 std. nach i.m. Injektion von Glycerin) im Vergleich mit Gruppe B I (ohne Glycerin) das Harnvolumen mit $5,9 \pm 1,6$ gegenüber $2,9 \pm 1,6$ ml/8 std. signifikant erhöht, die Urinosmolalität mit 846 ± 124 zu 1128 ± 409 mosmol/l signifikant vermindert, ebenso die Urinnatriumkonzentration mit 12 ± 10 bei Gruppe B II gegenüber 84 ± 34 mmol/l bei Gruppe B I.

Am Ende der Periode 1 waren die Serumkonzentrationen von Kreatinin bei Gruppe B II mit $1,1 \pm 0,2$ gegenüber $0,8 \pm 0,1$ mg% bei Gruppe B I signifikant erhöht, ebenso die Konzentration von Harnstoff mit 81 ± 26 zu 30 ± 6 mg%. Der Hämatokrit der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant.

6. Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol (25 µg/kg)
auf die Nierenfunktion

(siehe Tab. 9 und 10)

Untersuchung nach Protokoll B

Bei Gruppe B III war während der 0. - 8. std. nach i.m. Injektion von Glycerin (Periode 1) nach i.v. Injektion von Pindolol sofort und 4 std. nach Glycerininjektion das Urinvolumen mit $3,0 \pm 2,6$ gegenüber $5,9 \pm 1,6$ ml/8 std. bei Gruppe B II (ohne Pindolol) signifikant vermindert. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede betreffend Urinosmolalität und Urinnatriumkonzentration.

Am Ende der Periode 1 (8 std. nach i.m. Glycerininjektion) unterschieden sich die Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff nicht signifikant voneinander.

7. Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Glycerin auf
arteriellen Blutdruck und Pulsfrequenz

(siehe Abb. 1 und 2)

Unmittelbar vor i.m. Injektion von Glycerin betrug der Blutdruck bei Gruppe B III (zweimalige i.v. Injektion von Pindolol sofort und 4 std. nach i.m. Glycerininjektion) 95 ± 4 mmHg gegenüber 101 ± 10 mmHg bei Gruppe B II (ohne Pindolol). Der Druckanstieg während der 1. std. nach Glycerininjektion war bei Gruppe B III geringer als bei Gruppe B II.

Der Mittelwert des arteriellen Blutdruckes nach Ablauf der 1. std. war bei Gruppe B III mit 112 ± 10 mmHg signifikant vermindert gegenüber $121 \pm 7,5$ mmHg. Danach, bis zum Ende der 8. std., ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Blutdruckwerten der beiden Gruppen.

Der Blutdruck betrug bei Ende der 2. std. bei der Pindololgruppe (Gruppe B III) $118,5 \pm 8,5$ mmHg, bei der Gruppe ohne Pindolol (Gruppe B II) $120 \pm 7,5$, am Ende der 3. std. 116 ± 10 mmHg zu $115,5 \pm 7,5$ mmHg. Nach Ablauf der 4. std. war der Blutdruck bei Gruppe B III $115,5 \pm 5,5$, bei Gruppe B II $113,5 \pm 8,5$ mmHg, nach Ablauf der 6. std. $105,5 \pm 11$ zu $109,5 \pm 9$ mmHg.

Am Ende der 8. std. ergab die letzte Messung einen Blutdruck von $96,5 \pm 6$ mmHg für Gruppe B III und 101 ± 10 mmHg für Gruppe B II (ohne Pindolol).

Veränderung der Pulsfrequenz:

Der Ausgangswert der Pulsfrequenzen unmittelbar vor Injektion von Glycerin betrug bei Gruppe B III (nach zweimaliger i.v. Injektion von Pindolol (25 ug/kg) sofort und 4 std. nach i.m. Glycerininjektion) 405 ± 27 Schläge/min. (S/min.) und bei Gruppe B II (ohne Pindolol) 440 ± 40 S/min. Nach 15 Minuten war die Pulsfrequenz bei Gruppe B III mit 387 ± 25 S/min. gegenüber 435 ± 27 bei Gruppe B II signifikant vermindert, nach Ablauf der 1. std. mit 275 ± 25 gegenüber 335 ± 35 S/min. signifikant erhöht. Bei der Messung nach 90 Minuten war die Frequenz von Gruppe B III (mit Pindolol) mit 395 ± 33 S/min. gegenüber 335 ± 35 bei Gruppe B II (ohne Pindolol) nach 150 Minuten mit $407,5 \pm 30$ zu $347 \pm 37,5$ S/min. und am Ende der 3. std. mit $420 \pm 32,5$ gegenüber 355 ± 40 signifikant erhöht.

Die Messung nach 3 std. 30 Minuten ergab eine signifikante Erhöhung der Pulsfrequenz bei Gruppe B III mit 430 ± 25 S/min. zu 370 ± 40 bei Gruppe B II (ohne Pindolol), ebenso nach der 4. std. mit 403 ± 25 S/min. zu 372 ± 35 .

Bis zum Ablauf der 8. std. ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Pulsfrequenzen der beiden Gruppen. So betrug die Frequenz am Ende der 5. std. nach i.m. Glycerininjektion 405 ± 35 bei Gruppe B III und 398 ± 40 S/min. bei Gruppe B II, nach der 6. std. 428 ± 50 und 420 ± 42 S/min., nach der 7. std. 418 ± 45 bei der Pindololgruppe und 425 ± 38 S/min. bei Gruppe B II (ohne Pindolol).

Der Frequenzwert der letzten Messung nach Ablauf der 8. std. war bei Gruppe B III 430 ± 40 S/min. und 425 ± 38 S/min. bei Gruppe B II.

DISKUSSION:

Über die funktionelle Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems an der Pathogenese des akuten Nierenversagens besteht bis heute noch keine Klarheit. Zahlreiche Untersuchungen wurden unternommen, durch pharmakologische Intervention das Renin-Angiotensin-System zu beeinflussen und damit einen Rückschluß auf die funktionelle Bedeutung des intrarenalen Renin-Angiotensin-Mechanismus bei der Entstehung des akuten Nierenversagens zu erhalten. Weder mit Angiotensin-II-Antagonisten, wie Saralasin, noch mit Converting-enzyme-Hemmern, wie Captopril, noch durch Immunisierung der Versuchstiere gegen Renin oder Angiotensin war der Verlauf des quecksilberinduzierten und glycerininduzierten Nierenversagens beeinflusst (10, 4). Die Aussagefähigkeit dieser Untersuchung war jedoch eingeschränkt, da nicht sichergestellt werden konnte, daß die verwendeten Substanzen mit ausreichender Konzentration in den juxtaglomerulären Apparat und das Interstitium eindringen konnten und somit tatsächlich das intrarenale Renin-Angiotensin-System beeinflussen konnten.

Da die Reninfreisetzung am juxtaglomerulären Apparat nicht nur vom Natrium-Chlorid-Signal an der Macula densa reguliert wird, sondern auch unter dem Einfluß einer beta-adrenergen Stimulation steht, wurden Versuche der Beeinflussbarkeit des Verlaufes des akuten Nierenversagens durch beta-adrenerge Blockade unternommen. Bei einem Ischämiemodell und beim quecksilberinduzierten Nierenversagen sowohl als auch bei glycerininduziertem Nierenversagen wurde eine Abmilderung des Verlaufes des akuten Nierenversagens nach beta-adrenerger Blockade beobachtet (48). Die Ergebnisse sind aber keineswegs sicher dahingehend zu interpretieren, daß der Einfluß der beta-adrenergen Blockade auf das Nierenversagen über den Mechanismus der

Supprimierung der Reninfreisetzung zu erklären wäre. Beta-adrenerge Blockade kann sowohl an der Niere als auch extrarenal zahlreiche Veränderungen hervorrufen, die den Verlauf des akuten Nierenversagens beeinflussen können (12, 21). Neben der direkten Hemmung der Reninfreisetzung kann der Tonus des Vas afferens und efferens moduliert werden, wobei der intrarenale Gefäßwiderstand zunehmen kann (8, 24).

Darüberhinaus hat beta-adrenerge Stimulation eine Hemmung der tubulären Natrium- und Wasserrückresorption zur Folge, entsprechend findet sich unter beta-adrenerger Blockade eine Natriurese und Steigerung des Harnzeitvolumens (12). Auch die extrarenalen Wirkungen der Beta-Blocker könnten den Verlauf des akuten Nierenversagens beeinflussen. So kann die negativ inotrope Beeinflussung des Herzmuskels das Schocksyndrom beim glycerininduzierten Nierenversagen verstärken. Auch andere Beta-Blocker-Wirkungen könnten unabhängig von den genannten Einflüssen die Entwicklung des Nierenversagens modifizieren. So zum Beispiel die Verminderung der intravaskulären Koagulation durch beta-adrenerge Blockade oder die Abschwächung toxischer renaler Effekte durch stark erhöhte Vasopressinkonzentrationen (4).

Diese Vielzahl von Erklärungsmöglichkeiten für mögliche Effekte einer beta-adrenergen Blockade auf den Verlauf des Nierenversagens werden noch dadurch kompliziert, daß die pharmakologischen Eigenschaften der verwendeten Beta-Blocker differieren. So ist einerseits zwischen selektiven und unselektiven Beta-1- und Beta-2-Blockern zu unterscheiden; darüberhinaus ist die membranstabilisierende Wirkung einzelner Beta-Blocker zu berücksichtigen und die eigenmimetische Aktivität.

Mit Propranolol war das glycerininduzierte akute Nierenversagen zu beeinflussen, dabei ergab sich eine deutliche Dosisabhängigkeit. Bei hoher Dosierung (500 ug/kg) war der Verlauf des Nierenversagens schwerer, bei einer Dosis von 125 ug/kg, injiziert zum Zeitpunkt der Glycerininjektion, ergab sich eine deutliche Abschwächung des Verlaufes des Nierenversagens (48). Die Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, daß bei der hohen Dosierung die ungünstige Beeinflussung des Schockzustandes überwog und bei niedriger Dosierung die Supprimierung der Plasmapreninaktivität. Die vorgelegte Untersuchung sollte deshalb der Frage nachgehen, ob mit Pindolol der gleiche Effekt wie mit Propranolol auf den Verlauf des Nierenversagens zu erzielen ist, wobei dem Pindolol ebenfalls eine nichtselektive Beta-1/Beta-2-Blockade zu eigen ist, aber darüberhinaus eine ausgeprägte eigenmimetische Aktivität (21). Diese eigenmimetische Aktivität ist Ursache der fehlenden Reninsuppression bei der Ratte (25).

Die eigenmimetische Wirkung von Pindolol wird bei den Kontrolltieren ohne Glycerininjektion mit alleiniger Pindolol-Gabe deutlich in entsprechenden Veränderungen von Harnvolumen und Natriumausscheidung sowie der Urinosmolalität. Harnvolumen ist vermindert, die Natriumausscheidung reduziert und die Urinosmolalität erhöht (32). Da das Harnzeitvolumen zum Zeitpunkt der Auslösung des akuten Nierenversagens mögliche Bedeutung für die Ausprägung des folgenden Nierenversagens hat, kommt bereits diesem Faktor eine Bedeutung zu.

Die eigenmimetische Wirkung von Pindolol kommt auch bei der hämodynamischen Reaktion zum Ausdruck. Nach Glycerininjektion findet sich eine typische hämodynamische Reaktion, trotz Abfall des Herzzeitvolumens auf ca. 30 % des Ausgangswertes (46) kommt es zum Anstieg

des arteriellen Mitteldruckes, entsprechend ist der periphere Gefäßwiderstand erhöht. Gleichzeitig mit dem Druckanstieg in der 1. bis 2. Stunde nach Glycerininjektion kommt es zu einem Abfall der Herzfrequenz, der möglicherweise über Barorezeptoren erklärt werden kann. Nach Pindolol war sowohl der Anstieg des arteriellen Mitteldruckes nach Glycerininjektion abgeschwächt, ebenso war der Frequenzabfall in der 1. Stunde nach Glycerininjektion unter Pindolol signifikant schwächer. Daraus kann geschlossen werden, daß Pindolol über die eigenmimetische Aktivierung der Beta-2-Rezeptoren eine periphere Widerstandsverminderung herbeigeführt hat.

Die Untersuchungen mit Pindolol wurden in drei verschiedenen Dosierungsstufen durchgeführt, um dosisabhängige Effekte entsprechend den vorhergehenden Untersuchungen mit Propranolol auszuschießen. Die Dosierungen entsprachen dabei denjenigen, welche von MOZES verwendet wurden beim quecksilberinduzierten Nierenversagen.

Eine Pindolol-Injektion von 12,5 ug/kg Körpergewicht änderte den Verlauf des Nierenversagens gegenüber der Kontrollgruppe ohne Pindolol nicht. Harnvolumen, Gesamtsolutaausscheidung, Natriumausscheidung war bei beiden Gruppen während Periode 1 und 2 (0 - 8 bzw. 8 - 24 std. nach Glycerininjektion) gleich, ebenso war 24 std. nach Glycerininjektion keine Verschiedenheit der Serumharnstoffkonzentration zu beobachten.

Demgegenüber verlief das Nierenversagen bei einer Pindolol-Injektion von 25 bzw. 50 ug/kg signifikant schwerer gegenüber Kontrollen. Die Konzentration von Kreatinin und Harnstoff im Serum war

24 std. nach Glycerininjektion in beiden Gruppen gegenüber den Kontrollgruppen erhöht, entsprechend war signifikant die Harnmenge und die Gesamtsolutaausscheidung vermindert.

Die beobachteten hämodynamischen Veränderungen sind keine Erklärung für den schweren Verlauf des Nierenversagens nach Pindolol, die vorgelegten Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß der ungünstige Verlauf des akuten Nierenversagens unter Pindolol im Gegensatz zu den früheren Untersuchungen mit Propranolol und Metoprolol auf dessen eigenmimetische Aktivität zurückzuführen ist. Da der Unterschied offenbar nicht in der abweichenden Beeinflussung der Hämodynamik liegt, könnte er auf einer differentiellen Beeinflussung der Reninsekretion beruhen. Die erhöhten Plasma-Renin-Aktivitäten nach Pindolol im glycerininduzierten Nierenversagen (47) könnten in dieser Richtung interpretiert werden. Die Untersuchungen würden danach die Hypothese stützen, daß das Renin-Angiotensin-System in der Entwicklungsphase des akuten Nierenversagens eine Bedeutung für die Ausprägung des akuten Nierenversagens hat, ein Rückschluß auf die Bedeutung des intrarenalen Renin-Angiotensin-Systems ist jedoch nicht zulässig.

ZUSAMMENFASSUNG:

In den vorliegenden Untersuchungen beschäftigen wir uns mit der Frage, ob der Beta-Blocker Pindolol bei experimenteller Anurie nach i.m. Injektion von Glycerin die Nierenfunktion beeinflusst.

Mit insgesamt 121 Ratten wurden Versuchsreihen nach zwei Protokollen durchgeführt.

Nach Protokoll A:

- 1) 11 Ratten wurde 0,9 %ige Kochsalzlösung i.m., danach zweimalig mit einem Abstand von 4 Stunden i.v. injiziert.
- 2) Bei 10 Ratten erfolgte nach der i.m. Injektion von Kochsalzlösung die i.v. Injektion von Pindolol.
- 3) Bei 16 Tieren wurde nach i.m. Injektion von Glycerinlösung 0,9 %ige Kochsalzlösung i.v. injiziert.
- 4) Bei drei Gruppen von 18, 12 und 7 Tieren wurde nach Glycerininjektion Pindolol in drei Mengen (12,5, 25 und 50 µg/kg) i.v. injiziert.

Nach Protokoll B:

Die Untersuchungen nach Protokoll B erfolgten unter arterieller Blutdruckmessung.

- 1) Bei 10 Tieren wurde nach i.m. Injektion von 0,9 %iger Kochsalzlösung ebenfalls Kochsalz i.v. injiziert.
- 2) Bei 11 Tieren wurde Glycerinlösung i.m. injiziert, dann Kochsalzlösung i.v. injiziert.
- 3) Bei 10 Tieren erfolgte nach i.m. Injektion von Glycerinlösung die Injektion von Pindolol (25 µg/kg).

Untersucht wurden in Serum und Urin das Volumen, Osmolalität, Natriumausscheidung, Kreatinin- und Harnstoffkonzentration, Nierengewicht und Hämatokrit. Nach Protokoll B wurden zusätzlich Blutdruck und Pulsfrequenz ermittelt.

Bei der Pindololdosierung von 12,5 ug/kg konnte keine signifikante Verbesserung festgestellt werden.

Die Dosierungen von 25 ug/kg bzw. 50 ug/kg hatten dagegen eine Verschlechterung der Nierenfunktion zur Folge (Verminderung des ausgeschiedenen Volumens, Anstieg von Kreatinin im Serum).

Im Vergleich zu Propranolol und Metoprolol läßt sich die Verschlechterung der Nierenfunktion auf die eigenmimetische Aktivität von Pindolol zurückführen.

Diese führt möglicherweise über die Beeinflussung der Renin-Sekretion zu dem ungünstigen Verlauf des Nierenversagens, da hämodynamische Veränderungen offenbar nicht dafür verantwortlich sind.

Die Untersuchungen würden danach die Hypothese stützen, daß das Renin-Angiotensin-System in der Entwicklungsphase des akuten Nierenversagens eine Bedeutung für die Ausprägung des akuten Nierenversagens hat.

Tab. 1

Einfluß einer 24stündigen Dehydration auf Urinvolumen (V), Urinosmolalität (U/osmol), Gesamtsolutaus-
scheidung (U/osmol x V), Natriumkonzentration (U/Na), Gesamtnatriumausscheidung (U/Na x V) sowie Harn-
stoff- (U/Harnst.) und Kreatininausscheidung (U/Kreat.) während Periode 0 (0 - 24 std. vor NaCl-Injektion).
n = Anzahl der Tiere

Gruppe	n	V ml/24 std.	U/osmol mosmol/kg	U/osmol x V mosmol/24 std.	U/Na mmol/l	U/Na x V mmol/24 std.	U/Harnst. x V mg/24 std.	U/Kreat. x V mg/24 std.
I (A)								
NaCl i.m./	11	7,3 ± 2,0	1413 ± 142	10,1 ± 2,07	84 ± 36,2	0,66 ± 0,2	351 ± 53	3,71 ± 0,38
NaCl i.v.								
II (A)								
NaCl i.m./	10	6,7 ± 3,0	1380 ± 235	8,71 ± 2,96	99 ^{xxx} ± 38	0,59 ± 0,22	317 ± 83,7	2,9 ± 0,96
Pind. i.v.								

x - verschieden von Gruppe I, p ≤ 0,05; xx - p ≤ 0,01; xxx - p ≤ 0,001

Tab. 2

Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol (25 µg/kg) bzw. 0,9 %iger Natriumchloridlösung sofort und 4 std. nach i.m. Injektion von 0,9 %iger Natriumchloridlösung auf Urinvolumen (V), Urinosmolarität (U/osmol), Gesamtsolutaausscheidung (U/osmol x V), Natriumkonzentration (U/Na), Gesamtnatriumausscheidung (U/Na x V) sowie Harnstoff- (U/Harnst.) und Kreatininausscheidung (U/kreat.) während Periode 1 (0 - 8 std. nach NaCl-Injektion). n = Anzahl der Tiere

Gruppe	n	V ml/8 std.	U/osmol mosmol/8 std.	U/osmol x V mosmol/8 std.	U/Na mEq/l	U/Na x V mmol/8 std.	U/Harnst. mg/8 std.	U/kreat. mg/8 std.
I (A)								
NaCl i.m./	11	2,85	964	2,65	123	0,356	113	1,045
NaCl i.v.		± 1,0	± 154	± 0,73	± 19,5	± 0,14	± 44,2	± 0,281
II (A)								
NaCl i.m./	10	1,17 ^{xxx}	1277	1,54	98 ^x	0,15 ^{xx}	65	0,886
Pind. i.v.		± 0,89	± 326	± 0,98	± 33,4	± 0,18	± 36	± 0,36

x - verschieden von Gruppe I, p ≤ 0,05; xx - p ≤ 0,01; xxx - p ≤ 0,001

Tab. 3

Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol (25 µg/kg) bzw. 0,9 %iger Natriumchloridlösung sofort und 4 std. nach i.m. Injektion von 0,9 %iger Natriumchloridlösung auf Urinvolumen (V), Urinosmolalität (U/osmol), Gesamtsolutaausscheidung (U/osmol x V), Natriumkonzentration (U/Na), Gesamtnatriumausscheidung (U/Na x V) sowie Harnstoff- (U/Harnst.) und Kreatininausscheidung (U/Kreat.) während Periode 2 (8 - 24 std. nach NaCl-Injektion). n = Anzahl der Tiere

Gruppe	n	V ml/16 std.	U/osmol mosmol/16 std.	U/osmol x V mosmol/16 std.	U/Na mEq/l	U/Na x V mmol/16 std.	U/Harnst. mg/16 std.	U/Kreat. mg/16 std.
I (A)								
NaCl i.m./	11	3,05	1224	3,47	62	0,18	157	1,91
NaCl i.v.		± 1,34	± 291	± 0,89	± 31	± 0,01	± 36,5	± 0,53
II (A)								
NaCl i.m./	10	3,08	1170	3,39	76	0,227	149	1,73
Pind. i.v.		± 1,19	± 279	± 1,08	± 48,6	± 0,18	± 33,4	± 0,86

Tab. 4

Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol (25 µg/kg) bzw. 0,9 %iger Natriumchloridlösung sofort und 4 std. nach i.m. Injektion von 0,9 %iger Natriumchloridlösung auf die Serumkonzentrationen von Kreatinin (S/Kreat.), Harnstoff (S/Harnst.), Natrium (S/Na), Serumosmolalität (S/osmol) sowie Hämatokrit am Ende der Periode 2 (24 std. nach i.m. Injektion von 10 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung).

n = Anzahl der Tiere

Gruppe	n	S/Kreat. mg%	S/Harnst. mg%	S/Na mmol/l	S/osmol mosmol	Hämatokrit %
I (A)						
NaCl i.m./	7	0,89	37,5	143	27,5	46,4
NaCl i.v.		+ 0,26	+ 7,5	+ 29,7	+ 9,4	+ 2,0
II (A)						
NaCl i.m./	9	0,61	35	142	29,5 ^{xxx}	45,4
Pind. i.v.		+ 0,43	+ 5,5	+ 29,8	+ 13,9	+ 2,2

x - verschieden von Gruppe I, $p \leq 0,05$; xx - $p \leq 0,01$; xxx - $p \leq 0,001$

Tab. 5

Einfluß einer 24stündigen Dehydration auf Urinvolumen (V), Urinosmolalität (U/osmol), Gesamtsolutauscheidung (U/osmol x V), Natriumkonzentration (U/Na), Gesamtnatriumausscheidung (U/Na x V) sowie Harnstoff- (U/Harnst.) und Kreatininausscheidung (U/Kreat.) während Periode 0 (0 - 24 std. vor i.m. Injektion von Glycerin). n = Anzahl der Tiere

Gruppe	n	V ml/24 std.	U/osmol mosmol/kg	U/osmol x V mosmol/24 std.	U/Na mmol/l	U/Na x V mmol/24 std.	U/Harnst. mg/24 std.	U/Kreat. mg/24 std.
III (A)								
Glyc. i.m./ NaCl i.v.	16	4,87 ± 2,59	1388 ± 241	6,17 ± 3,13	116 ± 30	0,51 ± 0,3	244 ± 101	3,28 ± 0,28
IV (A)								
Glyc. i.m./ Pind. (12,5)	18	5,56 ± 1,64	1346 ± 231	7,53 ± 1,92	83 ^{xx} ± 27	0,46 ± 0,2	274 ± 80,5	2,82 ± 0,93
V (A)								
Glyc. i.m./ Pind. (25)	12	5,45 ± 1,3	1465 ± 159	7,94 ± 1,6	99 ± 36	0,55 ± 0,24	261 ± 49	3,18 ± 0,96
VI (A)								
Glyc. i.m./ Pind. (50)	7	4,41 ± 2,9	1382 ± 189	6,88 ± 2,9	104 ± 40,7	0,52 ± 0,2	247 ± 91,1	2,92 ± 1,02

x - verschieden von Gruppe III, p ≤ 0,05; xx - p ≤ 0,01; xxx - p ≤ 0,001

Tab. 6

Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol (12,5 ug/kg, 25 ug/kg, 50 ug/kg) bzw. 0,9 %iger Natriumchloridlösung sofort und 4 std. nach i.m. Injektion von Glycerin auf Urinvolumen (V), Urinosmolarität (U/osmol), Gesamtsolutausscheidung (U/osmol x V), Natriumkonzentration (U/Na), Gesamtnatriumausscheidung (U/Na x V) sowie Harnstoff- (U/Harnst.) und Kreatininausscheidung (U/kreat.) während Periode 1 (0 - 8 std. nach i.m. Glycerininjektion). n = Anzahl der Tiere

Gruppe	n	V ml/8 std.	U/osmol mosmol/kg	U/osmol x V mosmol/8 std.	U/Na mmol/l	U/Na x V mmol/8 std.	U/Harnst. mg/8 std.	U/kreat. mg/8 std.
III (A)								
Glyc. i.m./ 16		2,65	582	1,56	8,6	0,021	24,7	0,73
NaCl i.v.		± 2,34	± 109	± 1,43	± 2,4	± 0,01	± 2,9	± 0,8
IV (A)								
Glyc. i.m./ 18		3,92	533	2,28	10	0,037	24	0,55
Pind. (12,5)		± 3,25	± 156	± 2,19	± 7,4	± 0,03	± 23	± 0,52
V (A)								
Glyc. i.m./ 12		1,54	502	1,75	21 ^{xx}	0,018	11	0,31
Pind. (25)		± 2,4	± 144	± 3,0	± 15,4	± 0,02	± 21	± 0,47
VI (A)								
Glyc. i.m./ 10		0,74 ^{xxx}	441 ^{xxx}	0,28	26 ^{xxx}	0,019	7,3	0,116
Pind. (50)		± 1,1	± 46	± 0,48	± 8,5	± 0,03	± 12	± 0,18

x - verschieden von Gruppe III, p = 0,05; xx - p = 0,01; xxx - p = 0,001

Tab. 7

Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol (12,5 µg/kg, 25 µg/kg, 50 µg/kg) bzw. 0,9 %iger Natriumchloridlösung sofort und 4 std. nach i.m. Injektion von Glycerin auf Urinvolumen (V), Urinosmolarität (U/osmol), Gesamtsolutaausscheidung (U/osmol x V), Natriumkonzentration (U/Na), Gesamtnatriumausscheidung (U/Na x V) sowie Harnstoff- (U/Harnst.) und Kreatininausscheidung (U/Kreat.) während Periode 2 (8 - 24 std. nach Glycerininjektion). n = Anzahl der Tiere

Gruppe	n	V ml/16 std.	U/osmol mosmol/kg	U/osmol x V mosmol/16 std.	U/Na mmol/l	U/Na x V mmol/16 std.	U/Harnst. mg/16 std.	U/Kreat. mg/16 std.
III (A)								
Glyc. i.m./ 16		10,8						
NaCl i.v.		± 7,2						
			304 ± 165	2,59 ± 1,43	208 ± 18,2	0,16 ± 0,11	65 ± 49	1,27 ± 0,62
IV (A)								
Glyc. i.m./ 17		6,33						
Pind. (12,5)		± 8,2						
			306 ± 102	1,48 ^x ± 1,53	28 ^{xxx} ± 21	0,1 ± 0,09	39 ± 47	0,7 ± 0,68
V (A)								
Glyc. i.m./ 12		2,31 ^{xxx}						
Pind. (25)		± 2,8						
			418 ± 282	0,8 ^{xxx} ± 0,8	32 ^{xxx} ± 22,7	0,05 ^{xxx} ± 0,04	14 ^{xx} ± 18	0,47 ^{xxx} ± 0,58
VI (A)								
Glyc. i.m./ 10		2,96 ^{xx}						
Pind. (50)		± 2,8						
			328 ± 94,2	0,73 ^{xxx} ± 0,6	41 ^{xxx} ± 17,6	0,12 ± 0,1	24 ^x ± 23	0,44 ^{xxx} ± 0,37

x - verschieden von Gruppe III, p = 0,05; xx - p = 0,01; xxx - p = 0,001

Tab. 8

Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol (12,5 ug/kg, 25 ug/kg, 50 ug/kg) bzw. 0,9 %iger Natriumchloridlösung sofort und 4 std. nach i.m. Injektion von Glycerin auf die Serumkonzentrationen von Kreatinin (S/Kreat.), Harnstoff (S/Harnst.), Natrium (S/Na), Serumosmolalität (S/osmol) sowie Hämatokrit am Ende der Periode 2 (24 std. nach Glycerininjektion). n = Anzahl der Tiere

Gruppe	n	S/Kreat. mg%	S/Harnst. mg%	S/Na mmol/l	S/osmol mosmol/kg	Hämatokrit %
III (A) Glyc. i.m./ NaCl i.v.	16	2,8 ± 0,8	211 ± 55	317 ± 17,7	126 ± 10	39,4 ± 2,5
IV (A) Glyc. i.m./ Pind. (12,5)	18	3,54 ± 1,29	200 ± 56	302 ± 16,2	132 ± 7,4	37,7 ± 2,3
V (A) Glyc. i.m./ Pind. (25)	12	4,05 ^{xxx} ± 0,9	263 ^x ± 62	311 ± 18	128 ± 5,8	37 ± 2,0
VI (A) Glyc. i.m./ Pind. (50)	10	4,46 ^{xxx} ± 1,0	265 ± 41,1	300 ± 10,5	124 ± 5,9	36,5 ± 3,1

x - verschieden von Gruppe III, p = 0,05; xx - p = 0,01; xxx - p = 0,001

Tab. 9

Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol (25 µg/kg) bzw. 0,9 %iger Natriumchloridlösung sofort und 4 std. nach i.m. Injektion von Glycerin bzw. 0,9 %iger Natriumchloridlösung auf Urinvolumen (V), Urinosmolarität (U/osmol) und die Urinnatriumkonzentration (U/Na) 0 - 8 std. nach i.m. Injektion von Glycerin bzw. Natriumchloridlösung. Untersuchung nach Protokoll B. n = Anzahl der Tiere

Gruppe	n	V ml/8 std.	U/osmol mosmol/kg	U/Na mmol/l
I (B) NaCl i.m./ NaCl i.v.	10	2,9 ± 1,6	1128 ± 409	84 ± 34
II (B) Glyc. i.m./ NaCl i.v.	11	5,9 ^{xxx} ± 1,6	846 ^x ± 124	12 ^{xxx} ± 10
III (B) Glyc. i.m./ Pind. (25)	10	3,0 ⁺⁺ ± 2,6	678 ± 164	8 ± 6

x - verschieden von Gruppe I (B), $p \leq 0,05$; xx - $p \leq 0,01$; xxx - $p \leq 0,001$
 + - verschieden von Gruppe II (B), $p \leq 0,05$; ++ - $p \leq 0,01$; +++ - $p \leq 0,001$

Tab. 10

Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol (25 ug/kg) bzw. 0,9 %iger Natriumchloridlösung sofort und 4 std. nach i.m. Injektion von Glycerin bzw. 0,9 %iger Natriumchloridlösung auf die Serunkonzentrationen von Kreatinin (S/Kreat.), Harnstoff (S/Harnst.) sowie Hämatokrit 0 - 8 std. nach i.m. Injektion von Glycerin bzw. Natriumchloridlösung. Untersuchung nach Protokoll B. n = Anzahl der Tiere

Gruppe	n	S/Kreat. mg%	S/Harnst. mg%	Hämatokrit %
I (B) NaCl i.m./ NaCl i.v.	10	0,8 ± 0,1	30 ± 6	45 ± 3,3
II (B) Glyc. i.m./ NaCl i.v.	11	1,1 ^{xxx} ± 0,2	81 ^{xxx} ± 26	43 ± 1,5
III (B) Glyc. i.m./ Pind. (25)	10	1,9 ± 0,7	113 ± 31	42 ± 2,7

x - verschieden von Gruppe I (B), p ≤ 0,05; xx - p ≤ 0,01; xxx - p ≤ 0,001

Abb. 1

Einfluß einer zweimaligen i.v. Injektion von Pindolol bzw. NaCl-Lösung sofort und 4 std. nach i.m. Glycerininjektion auf den arteriellen Blutdruck während der 0. bis zur 8. std. nach Glycerininjektion.

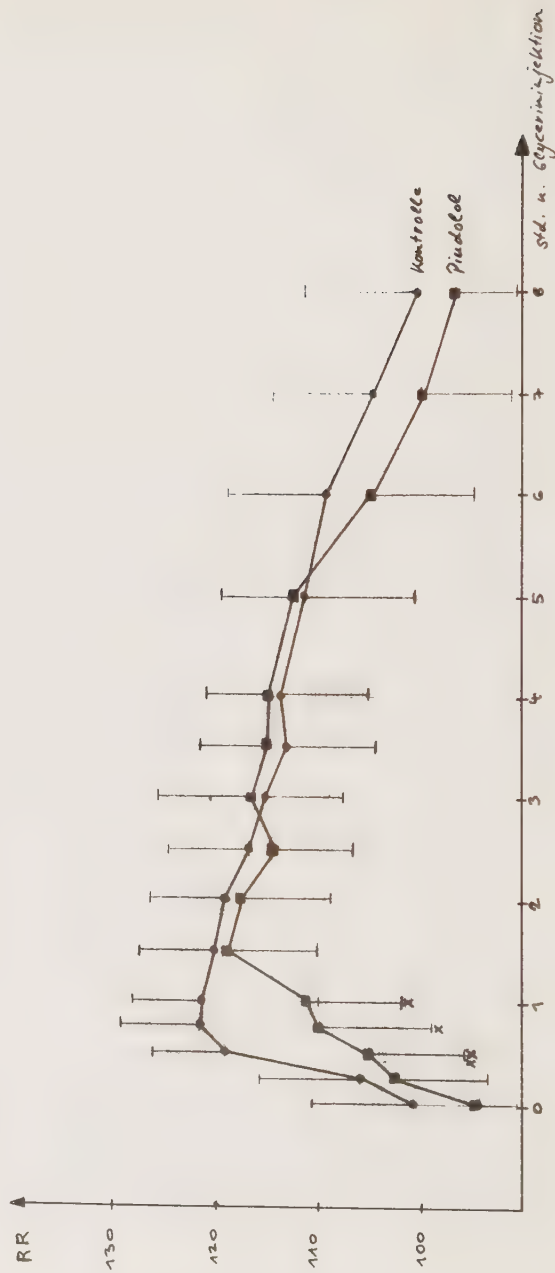
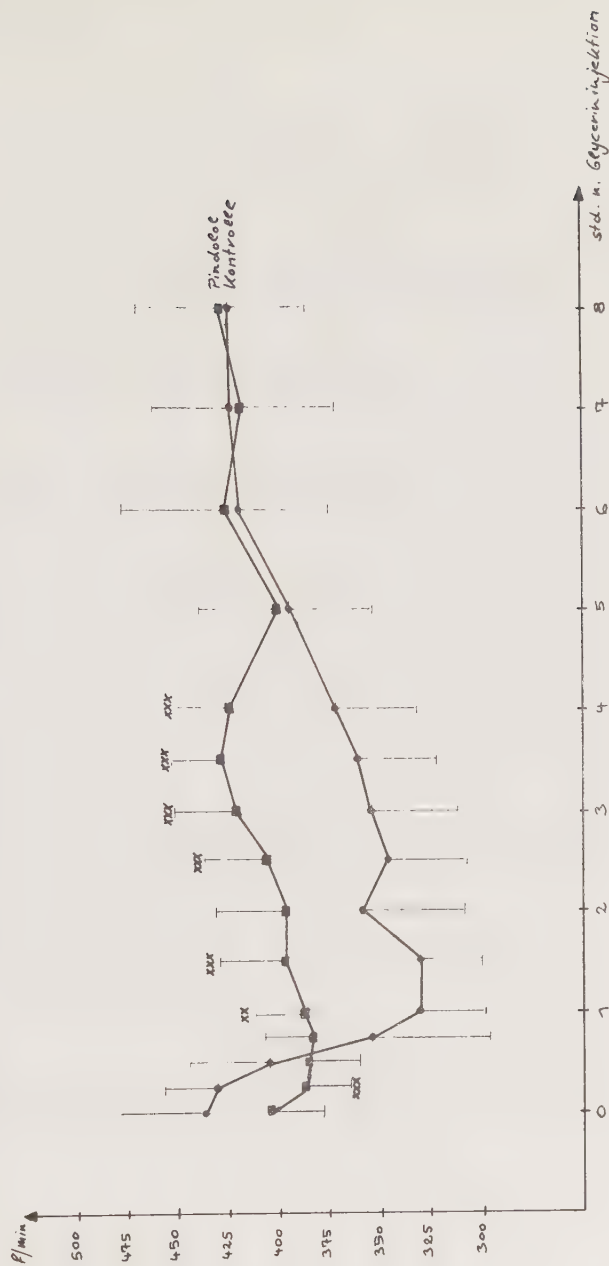


Abb. 2

Einfluß einer zweimaligen Injektion von Pindolol bzw. NaCl-Lösung sofort und 4 std. nach Glycerininjektion auf die Pulsfrequenz während der 0. bis zur 8. std. nach Glycerininjektion.



LITERATURNACHWEIS:

- 1) AYERS, G., A. Grandchamp, T. Wyler, B. Truniger: Intra-renal hemodynamics in glycerol-induced myoglobinuric acute renal failure in the rat. Circ. Res. 29 (1971) 128
- 2) AYERS, G., R. H. Harris, L. G. Lefer: Control of renin release in experimental hypertension. Circ. Res. 29, Suppl. I (1969) 103
- 3) BALINT, R., E. Szocs: Intrarenal hemodynamics following temporary occlusion of the renal artery in the dog. Kidney intern 10, Suppl. 6 (1976) 128
- 4) BAUEREISS, K., K. G. Hofbauer, F. Gross: Effect of saralasin in glycerol induced acute renal failure of rats. In: Morphologie und Funktion d. juxtaglomerulären App., Hrsg.: U. Gessler, Dustrie-Verlag, Berchtesgaden (1975)
- 5) BOHLE, A., K. Thureau: Funktion und Morphologie der Niere im akuten Nierenversagen. V. deutsch. Ges. inn. Med. 80 (1974) 565
- 6) BRUNNER, H., P. Imhof: Bedeutung der cardioselektiven Wirkung und der intrinsic activity für die klin. Anwendung der beta-adrenergen Blocker. In: Ganten et al., Beta-adrenerge Blocker und Hochdruck, Thieme-Verlag (1979)
- 7) BUNAG, R. D., J. H. Page, J. W. McCubbin: Neural stimulation of renin. Circ. Res. 19 (1966) 851
- 8) CHEVALIER, R. L., W. F. Finn: Effect of propranolol on post-ischemic acute renal failure. Nephron 25 (1980) 77

- 9) DAUGHARTY, T.M., B. M. Brenner: Reversible hemodynamic defect in glomerular filtration rate after ischemic injury. Amer. J. Physiology 228 (1975) 1435
- 10) DIBONA, G. F., F. D. McDonald, W. Flamenbaum, D. E. Oken: Maintenance of renal function in salt loaded rats despite severe tubular necrosis induced by HgCl_2 . Nephron 8 (1972) 205
- 11) DIBONA, G. F., L. V. Sawin: The renin-angiotensin system in acute renal failure in the rat. Lab. invest. 25 (1971) 528
- 12) DOLLERY, C. T., J. W. Paterson, Connolly: Clinical pharmacology of beta-receptor blocking drugs. Clin. pharmacol. ther. 10 (1969)
- 13) FITZGERALD, J. D.: Perspectives in adrenergic beta-receptor blockade. J. Clin. pharmacol. ther. 10 (1969) 292
- 14) FLAMENBAUM, W., F. D. McDonald, G. F. Dibona, D. E. Oken: Micro-puncture study of renal tubular factors in low dose mercury poisoning. Nephron 8 (1971) 121
- 15) GESSLER, U.: Pathogenese des akuten Nierenversagens und diuretische Therapie. Diuretika, Mailand, München, Lugano (1975) 113
- 16) GESSLER, U., D. Anders, M. Hüllmann: Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der akuten Anurie beim hämorrhagischen Kollaps. Klin. Wschr. 43 (1965) 765
- 17) GESSLER, U., A. Loreth, K. Schröder, M. Steinhausen: Experimentelle Untersuchungen über die glomeruläre Filtration anurischer Ratten nach Hämatinvergiftung. Klin. Wschr. 44 (1966) 27

- 18) HOLLENBERG, N. K., M. Epstein, S. M. Rosen: Acute oliguric renal failure in man; evidence for preferential renal cortical ischemia. *Medicine* 47 (1968) 445
- 19) KLEIN, L. A.: Propranolol protection in acute renal failure. *Investigative urology* 5 (1978) 21
- 20) LEVY, A., R. P. Allquist: Adrenergic receptor in intestinal smooth muscle. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 139 (1967) 781
- 21) LYDTIN, H.: Beta-receptorblocker. *Erg. inn. Med., Kinderheilkunde* 30 (1970) 96
- 22) LYDTIN, H.: Die Wirkung der beta-rezeptorenblocker auf die Dynamic des gesunden und ischämischen Herzens. In: *Koronarinsuff., Hrsg.: von Holtmeier u. Siegenthaler, Thieme-Verlag* (1975)
- 23) MAC DONALD, A. G., R. S. McNeil: A comparison of the effects on air way resistance of a new beta-blocking drug, ICI, 50, A₂ and propranolol. *Brit. J. Anaesthes.* 40 (1968) 508
- 24) MICHELAKIS, A. M., J. Candle, G. W. Widdle: In-vitro stimulation of renin production by epinephrine and cyclic AMP. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 130 (1969)
- 25) MOZES, T., K. Gaal, M. Rohla: Effect of Pindolol on mercury induced acute renal failure in rats. *Proceedings of the II. european colloquium on renal physiology*, 85
- 26) NEEDLEMAN, G. R. Marshall, E. M. Johnson: Determinants and modifications of adrenergic and vascular resistance in the kidney. *Amer. J. Physiology* 227 (1974) 665

- 27) OKEN, D. E.: Role of prostaglandine in the pathogenesis of acute renal failure. *Lancet* 1 (1975) 1319
- 28) OKEN, D. E., M. L. Arce, D. R. Wilson: Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat, micropuncture study of the development of oligurie. *J. clin. invest.* 45 (1966) 724
- 29) OKEN, D. E.: Local mechanisms in the pathogenesis of acute renal failure. *Kidney intern* 10, Suppl. 10 (1976) 94
- 30) PASSO, S. S., T. A. Assaykeen, A. Goldfrien, W. F. Ganong: Effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on the increase in renin secretion produced by stimulation of the medulla oblongation in dogs. *Neuroendocrinology* 7 (1970) 97
- 31) REUBI, F. G., C. Vorburger, J. Tuckmann: Renal distribution, volumes of indiocyanine green (^{51}Cr), EDTY and ^{24}Na in man during acute renal failure after schock. *J. clin. invest.* 52 (1973) 223
- 32) SCHRIER, R. W.: Effects of adrenergic nervous system and catecholamins on systematic and renal hemodynamics sodium and water exoction and renin secretion. *Kidney intern* VI (1974) 291
- 33) SEYBOLD, D., K. Bauereiss, U. Gessler: Möglichkeiten der Erkennung und Therapie des akuten Nierenversagens bei Intoxikation. *Notfallmedizin* 3, 5 (1977) 263
- 34) SEYBOLD, D., K. Bauereiss: Ätiologie und Pathogenese des akuten Nierenversagens. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 3 (1977) 88
- 35) SCHNERMANN, J.: Regulation of single nephron filtration rate by feedback, facts and theorie. *Clin. Nephrology* 3 (1975) 75

- 36) SKINNER, S. L., J. W. McCubbin, J. H. Page: Renal baroreceptor control of renin secretion. Science (Washington) 141 (1963) 814
- 37) SOLEZ, K., M. F. Freshwater: The effect of propranolol on post-ischemic acute renal failure in the rat. Transplantation 24 (2) (1977) 148
- 38) STEIN, J. H., J. Gottschalk, R. W. Osgood, T. F. Ferris: Pathophysiology of a nephrotoxic model of acute renal failure. Kidney intern 8 (1975)
- 39) STEINHAUSEN, M., G. M. Eisenbach, V. Helmstädter: Concentration of lissamine green in proximal tubes of antidiuretic and mercury poisoned rats and the permeability of their tubules. Pflügers Arch. 311 (1969) 1
- 40) TANNER, G. A., M. Steinhausen: Tubular obstruction in ischemic acute renal failure in the rat. Kidney intern 10, Suppl. 10 (1976) 65
- 41) THIEL, G., F. Brunner, P. Wunderlich, M. Huguenin, B. Brenko, J. Torhorst, et al.: Protection of rat kidney against HgCl_2 induced acute renal failure by induction of light urine flow without renin-suppression. Kidney intern 10, Suppl. 10 (1976) 191
- 42) THURAU, K., J. W. Baghan: Acute renal success. The unexpected logic of oliguria in acute renal failure. Amer. J. Med. 61 (1976) 308
- 43) THURAU, K., J. Schnermann: Die Natriumkonzentration an den macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat. Klin. Wschr. 43 (1965) 410

- 44) WATHEN, R. L., W. S. Kingburg, E. G. Stonder, Schneider, Rostdorfer, H.: Effects of infusion of catecholamines and angiotensin II on renin release in unaestetized dogs. Amer. J. Physiology 209 (1965) 1012
- 45) WEBER, P. C., E. Held, E. Uhlich, J. Eigler: Reaction constants of renin in juxta-glomerular app. and plasma renin activity after renal ischemia and hemorrhagy. Kidney intern 7 (1975) 331

Nachtrag:

- 46) HSU, et al.: Cardiac output and renal blood flow in Glycerol-induced acute renal failure in the rat. Circ. Res. 40 (1977) 178
- 47) PFÄFFL, St.: Dissertation in Vorbereitung, Universität Erlangen-Nürnberg (1981)
- 48) SEYBOLD, D.: Untersuchungen zur Bedeutung der adrenergen Systems beim glycerin-induzierten akuten Nierenversagen der Ratte und zur Bedeutung praerenaler Faktoren beim menschlichen akuten Nierenversagen. Habilitationsschrift Nürnberg (1980)

LEBENS LAUF

A

Name: Wolfgang, Helmut Hubertus BURKERT

Geboren: 19. 04. 1954 in Nürnberg als zweites Kind

Vater: Dr. Theodor Burkert, Facharzt für Gynäkologie/
Geburtshilfe

Mutter: Ingeborg Burkert, geb. Hollender, Pharmareferentin

Schulbildung: 1960 Schuleintritt
1964 Übertritt in das Friedrich-Alexander-Gymnasium
in Neustadt/Aisch
1973 Abitur am Friedrich-Alexander-Gymnasium
1973/74 Arbeit am Good Samaritan Hospital, Portland/USA

Studium: WS 1974/75 Mathematik/Chemie an der Universität Erlangen
WS 1975/76 Beginn des Studiums der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
März 1977 Physikum
März 1978 1. Teil des Staatsexamens
1978/79 Studienjahr in Rennes/Frankreich
März 1980 2. Teil des Staatsexamens

Studienabschluß: April/Mai 1981 3. Teil des Staatsexamens und mündliche
Abschlußprüfung

